



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Carbaglu (kwas kargluminowy)
we wskazaniu:
niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej
(ICD-10: E72.2)
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.30.2019

Data ukończenia: 11 kwiecień 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (ORPHAN EUROPE SARL)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (ORPHAN EUROPE SARL) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (ORPHAN EUROPE SARL)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARG1	arginaza 1 (ang. <i>arginase 1</i>)
ASL	liaza argininobursztynianowa (ang. <i>argininosuccinate lyase</i>)
ASS	syntaza argininobursztynianowa(ang. <i>argininosuccinate synthase</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CoA	acetylokoenzym A (ang. <i>coenzyme A</i>)
CPS	syntaza karbamoilofosforanowa (ang. <i>N-Acetylglutamate synthase</i>)
CZN	cena zbytu netto
EAN	europejski kod towarowy (ang. <i>european article numer</i>)
EIMD	ang. <i>European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Disease</i>
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAG	N-acetyloglutaminian (ang. <i>N-Acetylglutamate</i>)
NAGS	syntaza N-acetyloglutaminianowa (ang. <i>N-Acetylglutamate synthase</i>)
NAGSD	niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ang. <i>N-Acetylglutamate synthase deficiency</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OTC	karbamoilotransferaza ornitynowa (ang. <i>ornithine transcarbamylase</i>)
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>periodic safety update report</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r poz. 1510 z późn. zm.)
UCD	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorder</i>)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia oceniana	11
4.2.1. Charakterystyka ocenianej technologii	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego	12
5. Skuteczność kliniczna i praktyczna	15
2.1. Przegląd Agencji	15
2.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	15
2.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
2.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu	15
2.1.2. Analiza skuteczności	15
2.2. Bezpieczeństwo stosowania	19
2.2. Dodatkowe informacje.....	19
6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	19
7. Konkurencyjność cenowa	21
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	23
9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	23
10. Opinie ekspertów.....	28
11. Piśmiennictwo	29
12. Załączniki.....	30
12.3. Strategie wyszukiwania publikacji	30

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

20.03.2019 r., PLD.46434.687.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg, 60 tabletek, EAN 05909990213894

Wnioskowane wskazanie:

niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

Koszt jednego opakowania: ██████████

Koszt terapii (3 mies. leczenia): ██████████

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Z rozmowy telefonicznej w dn. 02.04.2019 r. analityka Agencji z osobą wskazaną w piśmie MZ jako osoba, która przygotowała opinię do przedmiotowego wniosku wynika, iż wniosek został złożony dla pierwszego w Polsce dziecka z potwierdzonym za pomocą badań genetycznych niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAG), u którego występuje przełom hiperamonemiczny nie dający się opanować za pomocą standardowego leczenia (w tym benzoosanem sodu). W rozmowie potwierdzono, że jest to przypadek pierwotnego niedoboru NAG, skutkujący wystąpieniem hiperamonemii (zatem jest to wskazanie zarejestrowane dla leku Carbaglu).

Lek Carbaglu podlegał wcześniejszej ocenie Agencji (art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) i otrzymał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji.

Problem zdrowotny

Pacjenci cierpiący na niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS) posiadają defekt w genie regulującym wytwarzanie NAGS, co skutkuje mniejszą ilością lub aktywnością tego enzymu w organizmie. Biochemiczny efekt niedoboru enzymu to niezdolność do utworzenia prawidłowej formy N-acetyloglutaminianu, co skutkuje brakiem aktywacji syntazy karbamoilofosforanowej odpowiedzialnej za katalizę reakcji rozpoczynającej cykl kwasu moczowego. Kliniczne objawy niedoboru NAGS pojawiają się w momencie, gdy amoniak nie może zostać przekształcony w fosforan karbonylu i dochodzi do przerwania cyklu moczowego. To prowadzi do akumulacji alaniny i glutaminy, a ostatecznie amoniaku (hiperamonemia).

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu $>50 \mu\text{mol/l}$ ($>100 \mu\text{mol/l}$ u noworodków). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły. Choroba objawia się hipotonią, napadami padaczkowymi, wymiotami i zmianami neurologicznymi (włączając w to stupor). Może, poprzez inhibicję sekrecji insuliny, mieć również efekt diabetogenny.

Według opinii eksperta obecnie w Polsce jest 2 pacjentów, którzy przyjmowaliby oceniany lek przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Istotność stanu klinicznego

Zgodnie z przekazaną opinią eksperta NAGSD może prowadzić do niewydolności wątroby, obrzęku mózgu, niepełnosprawności intelektualnej i zgonu. Deficyt enzymu skutkuje hiperamonemią, prowadząca do ciężkiego, nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, w skrajnych przypadkach do śpiączki i zgonu. U chorych mogą pojawić się drgawki, opóźniony rozwój psychoruchowy, zaburzenia napięcia mięśniowego, zaburzenia czucia powierzchownego i głębokiego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W niniejszym opracowaniu dokonano aktualizacji informacji przedstawionych w AWA nr AOTMiT-OT-4350-28/2015 (wniosek o objęcie refundacją leku Carbaglu we wskazaniu zbliżonym do ocenianego) – tj. nie włączono badań, które w ww. AWA zostały opisane. Należy uznać, zatem że ww. analiza kliniczna ww. AWA stanowi integralną część niniejszego opracowania.

Do przeglądu Agencji włączono 6 publikacji typu *case-study* opisujących łącznie 8 przypadków wystąpienia niedoboru syntazy N-acetyloglutaminianowej, leczonych m.in. kwasem kargluminowym.

Ze względu na charakter zidentyfikowanych prac (opisy przypadków) analitycy Agencji nie przeprowadzili oceny jakości badań. Według wytycznych Agencji są to badania opisowe w rodzaju IVD – opis przypadku.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt braku badań klinicznych – jedyne dostępne publikacje stanowią opisy przypadków. Ze względu na fakt, że NAGSD stanowi chorobę bardzo rzadką, brak dostępnych badań klinicznych jest jednak zrozumiały.

Wszystkie opisy przypadków klinicznych jednomyślnie sugerują pozytywny efekt kwasu kargluminowego w zmniejszaniu i normalizacji poziomu amoniaku w surowicy. Nie można jednak wykluczyć, że włączone opisy przypadków klinicznych mogą być obarczone błędem publikacji („publication bias”) - jeśli takie przypadki miały miejsce, mogły nie zostać opublikowane.

Bezpieczeństwo stosowania

W żadnej z prac nie podano informacji o wystąpieniu bądź niewystąpieniu zdarzeń niepożądanych.

Działania niepożądane wg ChPL Carbaglu w niedoborze NAGS to zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie potliwości i wysypka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Oceniane wskazanie („niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2)”) jest szersze niż wskazanie zarejestrowane („leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej”).

Należy zauważyć, że wskazanie, które podlega ocenie nie zostało zawężone o konieczność posiadania pierwotnego niedoboru enzymu.

Zgodnie z opisem problemu zdrowotnego, wraz z niedoborem NAG występuje akumulacja alaniny i glutaminy, a ostatecznie amoniaku (hiperamonemia), zatem wydaje się, iż brak doprecyzowania występowania hiperamonemii we wskazaniu ocenianym jest niedopatrzaniem, nie zaś próbą zastosowania leku we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Powyższe rozważania potwierdza rozmowa telefoniczna z osobą wskazaną w piśmie MZ jako osoba, która przygotowała opinię do przedmiotowego wniosku. Wniosek został złożony dla pierwszego w Polsce dziecka z potwierdzonym za pomocą badań genetycznych niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAG), u którego występuje przełom hiperamonemiczny niedający się opanować za pomocą standardowego leczenia (w tym benzoesanem sodu). W rozmowie potwierdzono, że jest to przypadek pierwotnego niedoboru NAG, skutkujący wystąpieniem hiperamonemii (zatem jest to wskazanie zarejestrowane dla leku Carbaglu).

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji ds. Leków uznał, że preparat Carbaglu jest skuteczny w obniżaniu poziomu amoniaku we krwi do normalnego stężenia, i stwierdził, że korzyści ze stosowania preparatu Carbaglu przewyższają ryzyko. Komitet zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu Carbaglu do obrotu.

Zgodnie z opiniami ekspertów odnośnie do relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii „brak [jest] danych o działaniu niepożądanym”, a „Kwas kargluminowy jest bardzo dobrze tolerowany przez pacjentów i wydaje się nie mieć żadnych istotnych działań niepożądanych. Aktywując enzym CPS1 przywraca on prawidłową funkcję cyklu mocznikowego, umożliwiając skuteczną eliminację amoniaku. U pacjentów z deficytem [NAGS] może być stosowany w monoterapii. Pozwala na poprawę stanu zdrowia chorych/zatrzymanie postępu choroby i powrót do zwykłej diety bez ograniczeń białka. Korzyści zdrowotne zdecydowanie przewyższają ryzyko stosowania powyższego leku.”

Konkurencyjność cenowa

Produkt leczniczy Carbaglu nie jest finansowany ze środków publicznych. Oprócz leku Carbaglu, zarejestrowany „w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej” w procedurze centralnej jest produkt leczniczy Ucedane (data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2017).

Ucedane pomimo centralnej rejestracji prawdopodobnie nie jest dostępny w Polsce. Jako lek nierefundowany mógłby być zatem udostępniony po wniesieniu opłaty ryczałtowej pacjentowi jedynie w ramach importu docelowego (art. 39 ust. 1 Ustawy o refundacji). Przy czym nie jest pewne, czy taki wniosek o refundację uzyskałby zgodę Ministra Zdrowia (w tym pozytywną rekomendację Prezesa Agencji), a dodatkowo należy brać pod uwagę czas oczekiwania na wydanie decyzji administracyjnej.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosi w zależności od przyjętych założeń od [] do [] netto lub od [] do [] brutto.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wytyczne europejskie EIMD 2014 rekomendują stosowanie dializ, jeśli nie odnotowano odpowiedzi w ciągu 4 godzin od objęcia pacjenta opieką medyczną. Metodą z wyboru w przypadku detoksykacji amoniaku jest hemodiafiltracja. Ponadto zalecana jest podaż dużych dawek glukozy i lipidów (o ile wykluczono zaburzenia w utlenianiu kwasów tłuszczowych) celem inicjowania i utrzymania anabolizmu. W leczeniu długoterminowym wytyczne EIMD 2014 zalecają ograniczenie podaży białka, suplementację aminokwasów niezbędnych, stosowanie wymiataczy azotu (benzoesan sodu i fenylomaślan sodu), ewentualną suplementację l-argininą i stosowanie kwasu kargluminowego. Wytyczne wymieniają też przeszczepienie wątroby, jako jedyną skuteczną interwencję, która umożliwi pacjentowi stosowanie normalnej diety i uchroni przed terapią alternatywną.

Wytyczne europejskie Haberle 2011/2012 wskazują na możliwość zastosowania diety, podaży l-argininy (po wykluczeniu hiperargininemii), cytruliny (która może być stosowana w mitochondrialnych UCD), stosowania wymiataczy azotu (benzoesan i fenylomaślan sodu), kwasu kargluminowego, suplementacji składników odżywczych (aminokwasy niezbędne, witaminy, minerały, pierwiastki śladowe), zaś w przypadkach ostrej hiperamonemii – rozpoczęcia hemo(dia)filtracji.

Przedstawione rekomendacje wskazują, że kwas kargluminowy jest lekiem pierwszej linii w terapii NAGSD i może być także stosowany jako lek ratunkowy u noworodków z ostrą hiperamonemią o nieznannej etiologii. W przypadku rozpoznania ostrej hiperamonemii bardzo istotne jest niezwłoczne rozpoczęcie terapii, jeszcze przed postawieniem szczegółowej diagnozy.

Jako potencjalne komparatory dla ocenianej technologii w niniejszym raporcie rozważano tzw. wymiatacze amoniaku (benzoesan sodu / fenylomaślan sodu / fenyllooctan sodu), l-argininę cytrulinę oraz dializowanie lub przeszczepienie wątroby. Nie uwzględniono diety niskobiałkowej, która jest stosowana niezależnie od przyjmowania ocenianej technologii

Zgodnie z art. 47d ust 1 i 47e ust 1 pkt 10 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych lub brak jest możliwości ich zastosowania. Ze względu na powyższe w ramach niniejszej analizy jako komparator dla kwasu kargluminowego w ocenianym wskazaniu przyjęto brak aktywnego leczenia. W rzeczywistości pacjenci będą przyjmować najlepsze leczenie wspomagające (BSC; ang. *best supportive care*) obejmujące terapie, które stosuje się również u pacjentów leczonych kwasem kargluminowym.

Wybór BSC jako technologii alternatywnej do ocenianej potwierdzili też eksperci kliniczni.

Uwagi dodatkowe

W AWA nr AOTMiT-OT-4350-28/2015 podniesiono problem kodowania tej jednostki chorobowej wg kodów ICD-10: „(brak) możliwości kodowania tejże jednostki chorobowej w ramach klasyfikacji ICD-10. Najbardziej szczegółowy kod ICD-10 to E72.24 – Hiperamonemia, która mieści w sobie zaburzenia metabolizmu amoniaku o różnej etiologii. Według informacji podanych przez NFZ, poziom szczegółowości kodowania w ramach systemu NFZ ogranicza się natomiast do czwartego poziomu (w tym przypadku E72.2), co ogranicza możliwość kontroli prawidłowej preskrypcji przez płatnika.”

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 14.03.2019 r., znak PLD.46434.687.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 20.03.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg, 60 tabletek, EAN 05909990213894

we wskazaniu: niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2).

Źródło: zlecenie MZ

Z rozmowy telefonicznej w dn. 02.04.2019 r. analityka Agencji z osobą wskazaną w piśmie MZ jako osoba, która przygotowała opinię do przedmiotowego wniosku wynika, iż wniosek został złożony dla pierwszego w Polsce dziecka z potwierdzonym za pomocą badań genetycznych niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAG), u którego występuje przełom hiperamonemiczny nie dający się opanować za pomocą standardowego leczenia (w tym benzoesanem sodu). W rozmowie potwierdzono, że jest to przypadek pierwotnego niedoboru NAG, skutkujący wystąpieniem hiperamonemii (zatem jest to wskazanie zarejestrowane dla leku Carbaglu).

Źródło: ChPL Carbaglu, koreposndencja

W 2015 roku w Agencji oceniano już niniejszy produktu leczniczy w zbliżonym wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, w ramach wniosku o objęcie refundacją, kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę.

Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne.

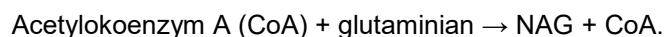
Źródło: RP 95/2015, SRP 151/2015, SRP 152/2015

4. Problem decyzyjny

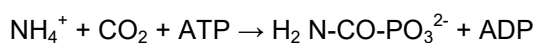
4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Pacjenci cierpiący na niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS) posiadają defekt w genie regulującym wytwarzanie NAGS, co skutkuje mniejszą ilością lub aktywnością tego enzymu w organizmie. Syntaza N-acetyloglutaminianowa (NAGS) katalizuje reakcję, w wyniku której powstaje N-acetyloglutaminian (NAG):



Biochemiczny efekt niedoboru NAGS to niezdolność do utworzenia prawidłowej formy NAG, co skutkuje brakiem aktywacji syntazy karbamoilofosforanowej odpowiedzialnej za katalizę reakcji rozpoczynającej cykl kwasu moczowego:



Kliniczne objawy niedoboru NAGS pojawiają się w momencie gdy amoniak nie może zostać przekształcony w fosforan karbonylu i dochodzi do przerwania cyklu moczowego. To prowadzi do akumulacji alaniny i glutaminy, a ostatecznie amoniaku (hiperamonemia).

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu >50 µmol/l (>100 µmol/l u noworodków). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły. Choroba objawia się hipotonią, napadami padaczkowymi, wymiotami i zmianami neurologicznymi (włączając w to stupor). Może, poprzez inhibicję sekrecji insuliny, mieć również efekt diabetogenny.

Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów uczestniczących w cyklu kwasu moczowego, tj. liazy argininobursztynianowej (ASL), syntazy argininobursztynianowej (ASS), syntazy karbamoilofosforanowej (CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), arginazy 1 (ARG1) i syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS).

Źródło: AOTMiT-OT-4350-28/2015

Zgodnie z przekazaną opinią eksperta choroba może prowadzić do niewydolności wątroby, obrzęku mózgu, niepełnosprawności intelektualnej i zgonu.

Źródło: korespondencja

Klasyfikacja

Wczesna postać choroby cyklu moczowego (noworodki)

Większość noworodków rodzi się z normalną wagą urodzeniową i są początkowo zdrowe, ale po krótkim czasie ich stan się pogarsza. Wczesne objawy to letarg, drażliwość, problemy z karmieniem, wymioty, hiperwentylacja, chrząkanie w trakcie oddychania, drgawki.

Późna postać choroby cyklu moczowego:

Dotychczas odnotowano wiele różnych obrazów klinicznych u pacjentów z częściową resztkową aktywnością uszkodzonego enzymu cyklu moczowego. Wszystkie odmiany spotykane są rzadziej niż klasyczna hiperamonemia u noworodków. Najczęstsze objawy to przerywana ataksja, upośledzenie umysłowe, brak prawidłowego rozwoju, zaburzenia chodu, zaburzenia zachowania, padaczka, nawracający zespół Reye'a, unikanie spożywania białka, epizodyczne bóle głowy i cykliczne wymioty.

Klasyfikacja ICD-10 w przypadku hiperamonemii:

E00-E90: Zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemiany metabolicznej;

- E72 Inne zaburzenia przemiany aminokwasów;
 - E72.2 Zaburzenia przemian cyklu moczowego;
 - E72.24 Hiperamonemia.

Źródło: AOTMiT-OT-4350-28/2015

Epidemiologia

Częstość występowania zaburzeń cyklu mocznikowego szacuje się na 1:35 000.

Źródło: AOTMiT-OT-4350-28/2015

Szacowana częstość urodzeń z defektem cyklu mocznikowego, w zależności od enzymu uczestniczącego w cyklu:

- NAGS: bardzo rzadko
- CPS: 1:56 000
- OTC: 1:15 000
- ASS: 1:60 000
- ASL: 1:70 000
- ARG1: brak danych

Źródło: AOTMiT-OT-4350-28/2015

Występowanie niedoboru NAGS w Unii Europejskiej szacuje się na 0,00125 / 10 000 osób.

Źródło: AOTMiT-OT-4350-28/2015

Rokowanie

Pacjenci z całkowitym niedoborem enzymu cyklu kwasu mocznikowego pomimo wczesnego i intensywnego leczenia często w pierwszych dniach życia zapadają w śpiączkę hiperamonemiczną, która w 50% przypadków jest śmiertelna. U większości przeżywających noworodków dochodzi do poważnego opóźnienia w rozwoju i wysokiego ryzyka nawracających kryzysów hiperamonemicznych. Późna postać choroby może wystąpić u pacjentów w każdym wieku po okresie noworodkowym. Ryzyko przedwczesnej śmierci może wynosić 45%, w zależności od bazowego defektu.

Wyniki badań 14 ośrodków badawczych w USA, Kanadzie i Europie wykazały, że wśród 614 pacjentów ze zdiagnozowanym zaburzeniem cyklu mocznikowego śmiertelność w przypadku noworodków wynosiła 24%, a u pozostałych osób – 11%.

Prognozy dotyczące rokowań dla pacjentów z NAGSD nie zostały dotąd jednoznacznie określone ze względu na bardzo niskie rozpowszechnienie choroby. Niemniej jednak we wszystkich innych rodzajach zaburzeń cyklu mocznikowego celem terapii jest utrzymanie kontroli przemian metabolicznych ze znormalizowanym poziomem amoniaku oraz glutaminy w osoczu.

Źródło: AOTMiT-OT-4350-28/2015

Zgodnie z przekazanymi opiniami ekspertów rokowanie w przypadku respektowania zaleceń jest dobre.

„Pacjenci z [NAGSD] narażeni są na stany hiperamonemii mogące wystąpić przy ujawnieniu się choroby (najczęściej w wieku noworodkowym) lub później, w okresach dekompensacji metabolicznej. Wysokie stężenia amoniaku prowadzą do ciężkiego, nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, zagrażając tym samym życiu i zdrowiu pacjentów. Jeśli skuteczne leczenie hiperamonemii zostanie wprowadzone odpowiednio wcześnie, rokowanie co do jakości i długości życia jest dobre.”

Źródło: korespondencja

4.2. Technologia oceniana

4.2.1. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Carbaglu (kwas kargluminowy), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg, 60 tabletek, EAN 05909990213894
Kod ATC	A16AA05 – aminokwasy i pochodne
Substancja czynna	kwas kargluminowy
Wnioskowane wskazanie	niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej

Dawkowanie	5 tabletek na dobę (tj. 5 x 200 mg = 1 g/dobę)
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	84 dni
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Kwas kargluminowy jest zbliżony pod względem budowy do N-acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego. Wykazano in vitro, że kwas kargluminowy powoduje aktywację syntetazy karbamoilofosforanowej występującej w wątrobie. Pomimo, że syntetaza karbamoilofosforanowa wykazuje mniejsze powinowactwo do kwasu kargluminowego niż do N-acetyloglutaminianu, wykazano in vivo, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i u szczurów znacznie skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem. Te spostrzeżenia można wyjaśnić na podstawie następujących obserwacji:</p> <p>i) błona mitochondrialna jest bardziej przepuszczalna dla kwasu kargluminowego niż dla N-acetyloglutaminianu,</p> <p>ii) kwas kargluminowy jest bardziej odporny na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminoacylasy obecnej w cytosolu.</p>

Źródło: ChPL Carbaglu, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	28.01.2003 r., Europejska Agencja Leków
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Carbaglu jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej; • hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową; • hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową; • hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową.
Status leku sierociego	Nie*
Warunki dopuszczenia do obrotu	PSUR

*Lek pierwotnie miał status leku sierociego w leczeniu niedoboru NAGS, przyznany 18 października 2000. Status został wycofany z rejestru leków sierocych w styczniu 2013 roku pod koniec 10-letniego okresu wyłączności rynkowej <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu300007> (dostęp: 29.03.2019 r.)

Źródło: ChPL Carbaglu,

5. Istotność stanu klinicznego

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Zgodnie z przekazanymi opiniami choroba może prowadzić do niewydolności wątroby, obrzęku mózgu, niepełnosprawności intelektualnej i zgonu. Leczenie kwasem kargluminowym, który jest strukturalnym analogiem N-acetyloglutaminianu, przywraca aktywność syntazy karbamoilofosforanowej typu I, umożliwiając prawidłowy metabolizm amoniaku w cyklu mocznikowym.

Źródło: korespondencja

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznego Dzieci	Prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		X

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznego Dzieci	Prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		

Według opinii eksperta oceniana technologia „przywraca funkcje cyklu mocznikowego. Wymaga stałej podaży. Nie cofa istniejących powikłań (np. upośledzenia intelektualnego) ale też chroni przez ich narastaniem.”

Źródło: korespondencja

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznego Dzieci	Prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X

Według opinii ekspertów jednym ze skutków następstw ocenianej jednostki chorobowej jest „Ryzyko uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego przebiegu hiperamonemii.” „Wysokie stężenia amoniaku prowadzą do ciężkiego, nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, zagrażając tym samym życiu i zdrowiu pacjentów.”

Źródło: korespondencja

Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Tabela 5. Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Stan pacjenta	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznego Dzieci	Prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	Brak możliwości chodzenia
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką	Brak możliwości mycia lub ubierania się
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	Krańcowy ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia	Krańcowy niepokój lub przygnębienie

Źródło: korespondencja

Jakość życia pacjentów po leczeniu

Tabela 6. Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Stan pacjenta	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznego Dzieci	Prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	b.d.
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką	
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	

¹Wg Ustawy o świadczeniach

Stan pacjenta	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznego Dzieci	Prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia	

Źródło: korespondencja

5. Skuteczność kliniczna i praktyczna

2.1. Przegląd Agencji

2.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania kwasu kargluminowego w niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.03.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12. *Załączniki*.

W niniejszym opracowaniu dokonano aktualizacji informacji przedstawionych w AWA nr AOTMiT-OT-4350-28/2015 (wniosek o objęcie refundacją leku Carbaglu we wskazaniu zbliżonym do ocenianego) – tj. nie włączono badań, które w ww. AWA zostały opisane. Należy uznać, zatem że ww. analiza kliniczna ww. AWA stanowi integralną część niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: chorzy z niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Wykluczano badania, w których wzięli udział chorzy z hiperamonemią, bez zdiagnozowanej przyczyny lub z przyczyny niedoboru enzymu innego niż NAGS

Interwencja: kwas kargluminowy

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Typ badań:

- badania wtórne – przeglądy systematyczne badań eksperymentalnych i obserwacyjnych,
- badania pierwotne – eksperymentalne, obserwacyjne i opisowe

Inne: włączano badania opublikowane po 2015 r. (aktualizacja AWA nr AOTMiT-OT-4350-28/2015) w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt)

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

2.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do przeglądu Agencji włączono 6 publikacji typu *case-study* opisujących łącznie 8 przypadków wystąpienia niedoboru syntazy N-acetyloglutaminianowej, leczonych m.in. kwasem kargluminowym.

Ze względu na charakter zidentyfikowanych prac (opisy przypadków) analitycy Agencji nie przeprowadzili oceny jakości badań. Według wytycznych Agencji są to badania opisowe w rodzaju IVD – opis przypadku.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt braku badań klinicznych – jedyne dostępne publikacje stanowią opisy przypadków. Ze względu na fakt, że NAGSD stanowi chorobę bardzo rzadką, brak dostępnych badań klinicznych jest jednak zrozumiały.

W żadnej z prac nie podano informacji o wystąpieniu bądź niewystąpieniu zdarzeń niepożądanych.

Opracowanie jest oparte na opisach przypadków klinicznych - wszystkie jednomyślnie sugerują pozytywny efekt kwasu kargluminowego w zmniejszeniu i normalizacji poziomu amoniaku w surowicy. Nie można jednak wykluczyć, że włączone opisy przypadków klinicznych mogą być obciążone błędem publikacji („publication bias”) - jeśli takie przypadki miały miejsce, mogły nie zostać opublikowane.

2.1.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

2.1.2. Analiza skuteczności

Poszczególne opisy przypadków

Tabela 7. Charakterystyka poszczególnych opisów przypadków

Badanie/a opisujące przypadek	Płeć	Dawkowanie kwasu kargluminowego	Wiek w momencie zdiagnozowania hiperamonemii	Parametry badane po podaniu kwasu kargluminowego	Interwencje
Williams 2018	K	5 x 200 mg/d	3 lata 9 mies.	Poziom amoniaku, objawy kliniczne	diazepam, kwas walproinowy, dieta wysokokaloryczna, arginina, benzoosan sodu, fenylooctan sodu, kwas kargluminowy, kontrola podaży białka w diecie
	K	100 mg/kg/d Kontynuacja: 50 mg/kg/d	>6 lat	Poziom amoniaku, objawy kliniczne	Glukoza i.v., benzoosan sodu, glutamina, alanina, kwas kargluminowy
	K	50 mg/kg/d	>6 lat	Poziom amoniaku, objawy kliniczne	Kwas kargluminowy
Van de Logt 2016	K	600 mg x 2/d	59 lat	Poziom amoniaku, objawy kliniczne	Benzoosan sodu, ograniczenie podaży białka w diecie, kwas kargluminowy,
Reigstad 2017	K	b.d. / po wypisie ze szpitala: 40 mg/kg/d	<1 roku	Poziom amoniaku, objawy kliniczne	Benzoosan sodu, fenylooctan sodu, L-arginina, kwas kargluminowy
Kim 2015	M	W 8 r.ż.: 100 mg/kg/d w 4 dawkach podzielonych W 9 r.ż.: 75 mg/kg/d	<1 roku; obserwacja trwała do 9 r.ż.	Poziom amoniaku, objawy kliniczne	W 1 r.ż.: podaż płynów, ograniczenie podaży białka w diecie, dializa otrzewnowa, L-karnityna, cytrulina. W 2 r.ż.: niskobiałkowa dieta, benzoosan sodu, L-karnityna, cytrulina. Po 2 r.ż.: benzoosan sodu, fenylomaślan sodu, L-karnityna, arginina W 8-9 r.ż.: kwas kargluminowy
Cavichi 2018	K	Początkowo 16 mg/kg/d w 4 dawkach; Następnie 24 mg/kg/d	52 lata	Poziom amoniaku, objawy kliniczne	Zmniejszenie podaży białka w diecie, glukoza i.v., L-arginina, benzoosan sodu, kwas kargluminowy
Al Kaabi 2016	K	Początkowo: b.d.; Następnie: 200 mg/kg/d	<1 roku	Poziom amoniaku, objawy kliniczne	Antybiotyki, leki przeciwpadaczkowe, fenylooctan sodu, benzoosan sodu, arginina, dekstroza, insulina, dializa otrzewnowa, kwas kargluminowy.

Poszczególne opisy przypadków

Tabela 8 Postępowanie terapeutyczne i rezultaty leczenia w poszczególnych opisach przypadków.

Badanie/a opisujące przypadek	Zastosowana terapia i odpowiedź na leczenie		Nawroty hiperamonemii	Zgony
	przed podaniem kwasu kargluminowego	po podaniu kwasu kargluminowego		
Williams 2018	Poziom amoniaku przed podaniem kwasu kargluminowego 194 $\mu\text{mol/l}$, encefalopatia, letarg, zaburzenia zachowania, zmęczenie, nocne wybudzenia, utrata przytomności	Normalizacja poziomu amoniaku, normalizacja hiperamonemii z szybką odpowiedzią (brak szczegółowych danych)	tak – gdy kwas kargluminowy nie był stosowany	nie
	Poziom amoniaku przed podaniem kwasu kargluminowego 236 $\mu\text{mol/l}$, objawy psychotyczne wymagające hospitalizacji	Krótko po podaniu kwas kargluminowego poziom amoniaku unormalizował się (brak szczegółowych danych) i dziecko powróciło do swojej normalnej aktywności. Przy kontynuacji leczenia nie obserwowano żadnych manifestacji klinicznych (nawet podczas epizodów gorączki), poprawę apetytu, w tym tolerancję na białko z diety, prawidłowy rozwój neurologiczny	nie	nie
	Poziom amoniaku przed podaniem kwasu kargluminowego 85 $\mu\text{mol/l}$, słaby apetyt, un kanie białka w diecie, niska m.c., niedobór wzrostu, brak problemów z zachowaniem, szybkie irytowanie się,	Normalizacja parametrów biochemicznych, wzrost apetytu	b.d./nie	nie
Van de Logt 2016	Po przyjęciu na oddział ogólny szpitala: podwyższony poziom glutaminy, alaniny, obniżony cytruliny, argininy i prawidłowy ornityny. Stabilny poziom amoniaku 80 μM .	Obniżenie poziomu amoniaku do 26 μM , dobry stan kliniczny („she was doing well”)	tak	nie
Reigstad 2017	Poziom amoniaku 2235 $\mu\text{mol/l}$	Podniesienie poziomu amoniaku do 2455 $\mu\text{mol/l}$, po 3 godz. obniżenie do 1746 $\mu\text{mol/l}$, zaś po 16 godz. – do 36 $\mu\text{mol/l}$ (prawidłowa wartość). Wybudzenie dziecka, niepokój, rozdęcie brzucha, krwawa biegunka, po 7 dniach – częściowa martwica jelita grubego (zabieg chirurgiczny, wytworzenie enterostomii). Stopniowe zmniejszanie podaży leków obniżających poziom amoniaku, wypis ze szpitala w 5 tyg. życia dziecka. Od momentu wypisu – brak problemów z karmieniem, leczenie kwasem kargluminowym, brak ograniczeń dietetycznych, brak podaży innych leków. W 7 mies. życia – prawidłowy rozwój, zamknięcie enterostomii, prawidłowy poziom amoniaku.	nie	nie
Kim 2015	W 1 r.ż.: brak apetytu, wymioty, letarg, hiperamonemia (800 $\mu\text{mol/l}$), podwyższony poziom glutaminy, poziom argininy w normie, obniżony poziom cytruliny. Poziom kwasu orotowego w moczu w normie. W 2 r.ż.: częste epizody hiperamonemii. Po 2 r.ż.: nawracająca hiperamonemia (112-357 $\mu\text{mol/l}$) co 3-4 mies. spowodowana infekcją	W czasie pierwszych 4 mies. terapii – brak występowania epizodów hiperamonemii, zwiększenie podaży białka w diecie. Po roku terapii (w wieku 9 lat) – prawidłowy poziom amoniaku, zwiększenie się m.c. i wzrostu. Po zmniejszeniu dawki kwasu kargluminowego – brak kryzysów metabolicznych w czasie następnym 5 mies.	nie	nie

Badanie/a opisujące przypadek	Zastosowana terapia i odpowiedź na leczenie		Nawroty hiperamonemii	Zgony
	przed podaniem kwasu kargluminowego	po podaniu kwasu kargluminowego		
	wirusowa, głodem, przyjęciem wysokobiałkowego posiłku; zaburzenia neuropsychiczne (drgawki, opóźnienie umysłowe lekkiego stopnia, nadaktywność/zaburzenia uwagi), słabe przybieranie m.c. W 8 r.ż. – rozpoczęcie podaży kwasu kargluminowego			
Cavichi 2018	Nawracające bóle głowy, nudności wymioty, odwodnienie, niska podaż energetyczna diety, zaburzenia psychiczne w wywiadzie (a tym indukowane wcześniejszymi porodami), nieprawidłowości w badaniu EEG i MRI, poziom amoniaku przy przyjęciu do szpitala 45 $\mu\text{mol/l}$, szybko wzrósł do 330 $\mu\text{mol/l}$.	Stopniowa dyskontynuacja podaży benzoesu sodu i L-argininy, brak dalszych epizodów zaburzeń świadomości i bólów głowy. Po 6 mies. stosowania kwasu kargluminowego – normalizacja poziomu amoniaku i aminokwasów.	Nie	Nie
Al Kaabi 2016	Niechęć do jedzenia, obniżona aktywność, letarg, tachypnoe, drgawki, wysoki poziom amoniaku (387 μM , następnie 809 μM i 1194 μM), zasadowica oddechowa, hipotonia, podwyższony poziom glutaminy i glicyny, niewykrywalny poziom cytruliny.	Normalizacja poziomu amoniaku, dyskontynuacja dializ i podaży insuliny, poprawa świadomości i aktywności, stopniowy wzrost podaży białka w diecie. Następnie zaprzestanie podawania kwasu kargluminowego (przy dalszej podaży cytruliny, benzoesu sodu i ograniczenia białka w diecie), co pozwoliło na utrzymanie prawidłowego poziomu amoniaku. Po wypisie ze szpitala rodzice zgłaszali problemy z karmieniem dziecka, zmniejszoną aktywność (poziom amoniaku 571 μM). Ponownie rozpoczęto podawanie kwasu kargluminowego, co unormowało poziom amoniaku w ciągu 8 godz., dziecko odzyskała prawidłową aktywność.	Nie – w czasie podawania kwasu kargluminowego; tak – przy odstawieniu podaży kwasu kargluminowego	Nie

2.2. Bezpieczeństwo stosowania

W żadnej z prac nie podano informacji o wystąpieniu bądź niewystąpieniu zdarzeń niepożądanych.

2.2. Dodatkowe informacje

Ankietowani eksperci kliniczni potwierdzili skuteczność praktyczną ocenianej technologii.

W opinii jednego z ekspertów, „z uwagi na ultrazadki charakter choroby, do tej pory leczono kwasem kargluminowym kilkudziesięciu pacjentów z [NAGSD]. Tolerancja leczenia jest dobra, pacjenci zwykle nie wymagają przewlekłej podaży innego typu leków i mogą stosować dietę bez ograniczania ilości białka.”

Źródło: korespondencja

Najczęstsze działania niepożądane wg ChPL w niedoborze NAGS

Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferaz

Często: zwiększenie potliwości

Nieznana: wysypka

Ostrzeżenia i komunikaty (wyszukiwanie w dn. 02.04.2019 r.)

URPL: nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Carbaglu / Ucedane.

FDA: z powodu błędu domeny nie było możliwe wyszukanie komunikatów dotyczących produktu leczniczego Carbaglu / Ucedane.

EMA: nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Carbaglu / Ucedane.

6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Oceniane wskazanie („niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ICD-10: E72.2)”) jest szersze niż wskazanie zarejestrowane („leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej”).

Należy zauważyć, że wskazanie, które podlega ocenie nie zostało zawężone o konieczność posiadania pierwotnego niedoboru enzymu.

Zgodnie z opisem problemu zdrowotnego (rozdz. 4.1.), wraz z niedoborem NAG występuje akumulacja alaniny i glutaminy, a ostatecznie amoniaku (hiperamonemia), zatem wydaje się, iż brak doprecyzowania występowania hiperamonemii we wskazaniu ocenianym jest niedopatrzaniem, nie zaś próbą zastosowania leku we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Powyższe rozważania potwierdza rozmowa telefoniczna z osobą wskazaną w piśmie MZ jako osoba, która przygotowała opinię do przedmiotowego wniosku. Wniosek został złożony dla pierwszego w Polsce dziecka z potwierdzonym za pomocą badań genetycznych niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAG), u którego występuje przełom hiperamonemiczny nie dający się opanować za pomocą standardowego leczenia (w tym benzoesanem sodu). W rozmowie potwierdzono, że jest to przypadek pierwotnego niedoboru NAG, skutkujący wystąpieniem hiperamonemii (zatem jest to wskazanie zarejestrowane dla leku Carbaglu).

Źródło: korespondencja

Ponadto, w AWA nr AOTMiT-OT-4350-28/2015 podniesiono problem kodowania tej jednostki chorobowej wg kodów ICD-10: „(brak) możliwości kodowania tejże jednostki chorobowej w ramach klasyfikacji ICD-10. Najbardziej szczegółowy kod ICD-10 to E72.24 – Hiperamonemia, która mieści w sobie zaburzenia metabolizmu amoniaku o różnej etiologii. Według informacji podanych przez NFZ, poziom szczegółowości kodowania w ramach systemu NFZ ogranicza się natomiast do czwartego poziomu (w tym przypadku E72.2), co ogranicza możliwość kontroli prawidłowej preskrypcji przez płatnika.”

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji ds. Leków uznał, że preparat Carbaglu jest skuteczny w obniżaniu poziomu amoniaku we krwi do normalnego stężenia, i stwierdził, że korzyści ze stosowania preparatu Carbaglu przewyższają ryzyko. Komitet zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu Carbaglu do obrotu.

Źródło: EPAR Carbaglu

Zgodnie z opinią eksperta odnośnie do relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii „brak [jest] danych o działaniu niepożądanym”

Źródło: korespondencja

7. Konkurencyjność cenowa

Produkt leczniczy Carbaglu nie jest finansowany ze środków publicznych.

Oprócz leku Carbaglu, zarejestrowany „w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej” w procedurze centralnej jest produkt leczniczy Ucedane (data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2017).

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ucedane-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 01.04.2019 r.)

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ wartość netto wnioskowanej terapii określono na:

- koszt jednego opakowania: ██████████,
- koszt terapii (3 mies. leczenia): ██████████ (koszt 7 opakowań).

Uznano, że „koszt netto jednego opakowania” określa cenę zbytu netto za jedno opakowanie (tj. cenę, która nie zawiera podatku VAT - 8%, ani marży hurtowej - 5%). Cena hurtowa brutto jednego opakowania leku Carbaglu została ustalona zatem na ██████████

Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Carbaglu

Źródła danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^A	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^B	Koszt 3-mies. terapii Carbaglu [PLN] ^D
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████	██████████

^A rozumiana jako cena zbytu netto

^B z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

^C koszt brutto

^D niepełne 3 mies. - 84 dni terapii

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-mies. terapii wynosi: ██████████

Koszt leku Ucedane

Koszt leku Ucedane (kwas kargluminowy) przedstawiono poniżej. Ucedane pomimo centralnej rejestracji prawdopodobnie nie jest dostępny w Polsce. Jako lek nier refundowany mógłby być zatem udostępniony po wniesieniu opłaty ryczałtowej pacjentowi jedynie w ramach importu docelowego (art. 39 ust. 1 Ustawy o refundacji). Przy czym nie jest pewne, czy taki wniosek o refundację uzyskałby zgodę Ministra Zdrowia (w tym pozytywną rekomendację Prezesa Agencji), a dodatkowo należy brać pod uwagę czas oczekiwania na wydanie decyzji administracyjnej.

Należy mieć na uwadze znaczne ograniczenie przedstawionych kosztów leku Ucedane. Tylko na jednej stronie internetowej udało się odnaleźć cenę za opakowanie jednostkowe zawierające 60 tabl. podaną w EUR. Nie jest także pewne, czy taka cena za opakowanie byłaby ostateczna.

Poniższe oszacowania należy traktować z ostrożnością.

Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Ucedane

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [EUR] ^A	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 84-dniowej. terapii (7 op. Ucedane) [PLN]
https://www.verkkosivuapteekki.fi/epages/JamsanApteekki.sf/en_GB/?ObjectPath=/Shops/JamsanApteekki/Products/044691	5 501,05	23 431,17	164 018,19

^A przy średnim kursie NBP z dnia 01.04.2019 r. za 1 EUR= 4,2594 PLN (<https://www.nbp.pl/Kursy/KursyC.html> dostęp: 01.04.2019 r.)

Koszt BSC – terapia alternatywna wg Agencji

Brak jest alternatywnych technologii rozumianych jako aktywne leczenie do technologii ocenianej dla osób, które wykorzystały już refundowane ze środków publicznych dostępne metody leczenia. Koszt substancji czynnej przy braku aktywnego leczenia jest zatem zerowy.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

Według opinii ekspertów obecnie w Polsce jest 2 pacjentów, którzy przyjmowaliby oceniany lek przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Źródło: korespondencja

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AWA nr AOTMiT-OT-4350-28/2015: „Założenie o maksymalnie dwóch potwierdzonych przypadkach hiperamonemii związanej z deficytem NAGS Agencja uznaje więc za prawdopodobne.”

Na podstawie przedstawionych informacji uznano, że liczba pacjentów z hiperamonemią spowodowana pierwotnym niedoborem NAGS wynosi 2 rocznie, przy czym nie jest pewne, czy liczba pacjentów z niedoborem enzymu (bez doprecyzowania czy jest pierwotny czy też np. wtórny) byłaby analogiczna.

Koszt terapii

Tabela 11. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

Kategoria kosztu	CZN ^A	CHB ^B
	Koszt produktu leczniczego Carbaglu [zł] na 1 pacjenta	
1 opakowanie	██████████	██████████
3-miesięczna terapia ^C	██████████	██████████
12-miesięczna terapia ^D	██████████	██████████
Koszt produktu leczniczego Carbaglu [zł] na 2 pacjentów		
3-miesięczna terapia ^C	██████████	██████████
12-miesięczna ^D terapia ^D	██████████	██████████

^A rozumiana jako cena zbytu netto

^B z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

^C koszt 7 op. – 84 dni terapii (uwzględnienie dawkowania zgodnie z pismem MZ)

^D koszt 31 op. – 372 dni terapii (uwzględnienie dawkowania zgodnie z pismem MZ)

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić.

Prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosi w zależności od przyjętych założeń od ██████████ do ██████████ netto lub od ██████████ do ██████████ brutto.

9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 28.03.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej w wytycznych praktyki klinicznej. Poszukiwano wytycznych opublikowanych w i po 2015 r. (tj. dokonano aktualizacji informacji w zakresie wytycznych klinicznych zawartych w AWA nr AOTMiT-OT-4350-28/2015).

W tym celu przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu,
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism,
 - European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Disease,
 - Orphanet <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>,
- bazy danych:
 - Medline (via PubMed),
 - TripDataBase,
 - <https://www.g-i-n.net/>.

Nie odnaleziono żadnych bardziej aktualnych, niż te przedstawione w AWA nr AOTMiT-OT-4350-28/2015, rekomendacji klinicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Przedstawione wytyczne europejskie EIMD 2014 rekomendują stosowanie dializ, jeśli nie odnotowano odpowiedzi w ciągu 4 godzin od objęcia pacjenta opieką medyczną. Metodą z wyboru w przypadku detoksykacji amoniaku jest hemodiafiltracja. Ponadto zalecana jest podaż dużych dawek glukozy i lipidów (o ile wykluczono zaburzenia w utlenianiu kwasów tłuszczowych) celem inicjowania i utrzymania anabolizmu. W leczeniu długoterminowym wytyczne EIMD 2014 zalecają ograniczenie podaży białka, suplementację aminokwasów niezbędnych, **stosowanie wymiataczy azotu (benzoesan sodu i fenylomaślan sodu)**, ewentualną suplementację l-argininą i **stosowanie kwasu kargluminowego**. Wytyczne wymieniają też przeszczepienie wątroby, jako jedyną skuteczną interwencję, która umożliwi pacjentowi stosowanie normalnej diety i uchroni przed terapią alternatywną.

Wytyczne europejskie Haberle 2011/2012 wskazują na możliwość zastosowania diety, podaży l-argininy (po wykluczeniu hiperargininemii), cytruliny (która może być stosowana w mitochondrialnych UCD), **stosowania wymiataczy azotu (benzoesan i fenylomaślan sodu), kwasu kargluminowego**, suplementacji składników odżywczych (aminokwasy niezbędne, witaminy, minerały, pierwiastki śladowe), zaś w przypadkach ostrej hiperamonemii – rozpoczęcia hemo(dia)filtracji.

Przedstawione rekomendacje wskazują, że kwas kargluminowy jest lekiem pierwszej linii w terapii NAGSD i może być także stosowany jako lek ratunkowy u noworodków z ostrą hiperamonemią o nieznannej etiologii. W przypadku rozpoznania ostrej hiperamonemii bardzo istotne jest niezwłoczne rozpoczęcie terapii, jeszcze przed postawieniem szczegółowej diagnozy.

Najważniejsze informacje zawarte z wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EIMD, 2014 (Europa)	<p><u>Diagnostyka NAGSD:</u> Obecnie nie można udzielić rekomendacji w zakresie badań przesiewowych w kierunku NAGS, CPS1 i OTC. Metodą z wyboru jest analiza genetyczna. Analiza enzymatyczna UCD może być wykonana, ale nie jest metodą pierwszego wyboru jeśli dostępna jest analiza genetyczna.</p> <p><u>Postępowanie w przypadku ostrej hiperamonemii</u> Wczesna diagnoza jest kluczowa dla korzystnych wyników leczenia. Rozpoczęcie detoksykacji amoniaku i pomiary w celu odwrócenia katabolizmu nie mogą być opóźnione, chyba że podjęto decyzję o wdrożeniu opieki paliatywnej.</p> <p>Czas trwania śpiączki i maksymalne poziomy amoniaku są najważniejszymi czynnikami prognostycznymi dla dekomensacji hiperamonemicznej. W celu lepszego poznania wszystkich czynników sprawczych wymagane są kolejne badania.</p> <p>U noworodków i dzieci z objawową hiperamonemią, dializy powinny być wdrożone jeśli nie odnotowano odpowiedzi w ciągu 4 godzin od objęcia pacjenta opieką medyczną. Metodą z wyboru w przypadku detoksykacji amoniaku jest hemodiafiltracja.</p> <p>Kluczowe jest inicjowanie i utrzymanie anabolizmu. Najlepiej uzyskać to poprzez podawanie dużych dawek glukozy i lipidów (o ile wykluczono zaburzenia w utlenianiu kwasów tłuszczowych). Podawanie białka powinno być rozpoczęte, gdy poziom amoniaku spadnie <100 µmol/l. Okres diety wolnej od białka nie powinien przekraczać 24-48 godzin.</p> <p><u>Leczenie długoterminowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ograniczenie podaży białka

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • suplementacja aminokwasów niezbędnych • nadzór specjalisty z dietetyki metabolicznej • stosowanie wymiataczy azotu (wymagane kontrolowane badania nad profilem bezpieczeństwa benzoesanu sodu i fenylomaślanu sodu). • monitorowanie poziomu argininy w osoczu (większość pacjentów będzie potrzebowała suplementacji l-argininą) • kwas kargluminowy jest lekiem pierwszej linii w terapii NAGSD i może być także stosowany jako lek ratunkowy u noworodków z ostrą hiperamonemią o nieznanej etiologii. • przeszczep wątroby to jedyna skuteczna interwencja, która umożliwi pacjentowi stosowanie normalnej diety i uchroni przed terapią alternatywną.
Haberle, 2012 Haberle 2011 (Europa)	<p><u>Diagnostyka NAGSD:</u> Hiperamonemia z niskim poziomem cytruliny i argininy w osoczu oraz niski poziom kwasu orotowego w moczu silnie sugerują niedobór CPS1D lub NAGS. W ramach diagnostyki NAGS można zastosować testy prenatalne w celu identyfikacji alleli związanych z mutacją/chorobą. Korzyści płynące z badań przesiewowych w przypadku noworodków z chorobami cyklu mocznikowego są niewielkie ze względu na złe rokowania. Przeważnie nie wykonuje się skriningu w kierunku niedoborów NAGS, CPS1D i OTCD z uwagi na niestabilność glutaminy i niską swoistość oraz czułość detekcji obniżonego poziomu cytruliny w moczu. Skrining w kierunku NAGSD, CPS1D i OTCD nie może być obecnie rekomendowany. Testy genetyczne są metodą pierwszego wyboru w celu potwierdzenia diagnozy. Analiza enzymatyczna może być zastosowana jeśli analiza genetyczna nie wykaże określonej UCD lub jest niedostępna. Analiza genetyczna jest metodą z wyboru w celu ostatecznej diagnozy UCD.</p> <p><u>Postępowanie w przypadku pierwotnej hiperamonemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • utrzymać co najmniej 110% dziennego zapotrzebowania na energię, doustnie lub dożylnie; • podawać l-argininę w celu przywrócenia funkcji cyklu mocznikowego. w przypadku wykluczenia hiperargininemii, l-arginina-HCl (początkowo dożylnie) jest substancją najczęściej stosowaną (cytrulina może być również stosowana w mitochondrialnych UCD); • zastosować wymiatacze azotu bez powtarzania dawek nasycających. W Europie są dostępne tylko dwie substancje: fenylomaślan sodu i benzoesan sodu. W razie ostrej interwencji, benzoesan sodu z/bez fenyllooctanu sodu może być podawany dożylnie; • rozważyć zastosowanie kwasu kargluminowego (kwas kargluminowy) jest lekiem pierwszej linii w terapii NAGSD i może być także stosowany jako lek ratujący u noworodków z ostrą hiperamonemią o nieznanej etiologii); • w trybie pilnym wdrożyć żywienie dojelitowe w oparciu o dietę niskobiałkową; • rozważyć suplementację składników odżywczych (aminokwasy niezbędne, witaminy, minerały, pierwiastki śladowe). <p><u>Postępowanie w przypadku ostrej hiperamonemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odstąpić od podawania protein; • rozpocząć podawanie 10% glukozy IV; • rozpocząć podawanie leków pierwszej linii terapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ niezdiagnozowany pacjent (w zależności od poziomu amoniaku w surowicy): <ul style="list-style-type: none"> ▪ l-argininy IV i wymiataczy azotu; ▪ kwasu kargluminowego, karnityny, witaminy B12, biotyny; ○ pacjent z nieznanym UCD (w zależności od poziomu amoniaku w surowicy): <ul style="list-style-type: none"> ▪ podtrzymywać leczenie farmakologiczne z zastosowaniem l-argininy (oraz kontynuować lub dodać l-cytrulinę dla NAGSD, CPS1D lub OTCD) i benzoesan sodu z/bez fenylomaślanu sodu/fenyllooctanu sodu; ▪ zwiększyć dawkę lub podać dożylnie. • przy poziomie amoniaku 500-1000 µmol/l: niezwłocznie rozpocząć hemo(dia)filtrację; • przy poziomie amoniaku >1000 µmol/l wskazana jest dalsza terapia aktywna lub leczenie paliatywne.

Jako potencjalne komparatory dla ocenianej technologii w niniejszym raporcie rozważano tzw. **wymiatacze amoniaku (benzoesan sodu / fenylomaślan sodu / fenyllooctan sodu), l-argininę cytrulinę oraz dializowanie lub przeszczepienie wątroby**. Nie uwzględniono diety niskobiałkowej, która jest stosowana niezależnie od przyjmowania ocenianej technologii.

Brak jest na rynku zarejestrowanych produktów leczniczych zawierającego cytrulinę oraz l-argininę, dostępne są jedynie różne wieloskładnikowe suplementy diety zawierające powyższe składniki. Substancje te nie są też surowcami farmaceutycznymi refundowanymi w recepturze. Z tego powodu te substancje nie stanowią komparatora dla kwasu kargluminowego. Dodatkowo, jedne z wytycznych wymieniają l-argininę jedynie w suplementacji.

Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> (dostęp: 01.04.2019 r.),

Podobnie – komparatorem nie jest dializowanie ani przeszczepienie wątroby (jako że są finansowane z budżetu płatnika publicznego).

Zgodnie z Rejestrem surowców farmaceutycznych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie decyzji Prezesa URPL benzoesan sodu jest surowcem farmaceutycznych refundowanym w recepturze. Zgodnie z art. 6 ust 5. Ustawy o refundacji leki recepturowe przygotowane z surowców farmaceutycznych (...), są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową (...). Tym samym biorąc pod uwagę, iż lek Carbalgu ma być finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, czyli przy założeniu, że wyczerpano u świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, benzoesan sodu nie może stanowić komparatora.

Źródło: <https://sf.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (dostęp: 01.04.2019 r.)

Preparatami zawierającymi fenylomaślan sodu są leki Ammonaps i Pheburane które są zarejestrowane w leczeniu pomocniczym / wspomagającym w przewlekłej terapii zaburzeń cyklu mocznikowego, w tym niedoboru syntetazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej – więc wskazaniu innym niż rozważane. Biorąc pod uwagę powyższe fenylomaślan sodu nie może stanowić komparatora.

Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> (dostęp: 01.04.2019 r.),
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ammonaps-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 01.04.2019 r.),
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pheburane-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 01.04.2019 r.)

Substancja fenylooctan sodu nie posiada zarejestrowanych nazw handlowych preparatów leczniczych w Polsce i w Europie, nie odnaleziono też informacji nt. jej dostępności jako surowiec farmaceutyczny refundowany w recepturze. W AWA nr AOTMiT-OT-4350-28/2015 odnaleziono informację nt. dostępności dwóch preparatów z ww. substancją („preparaty Ammonul i Ucephan - niezarejestrowane w Europie”). Biorąc pod uwagę powyższe fenylooctan sodu nie może stanowić komparatora.

Źródło: <https://sf.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (dostęp: 01.04.2019 r.),
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> (dostęp: 01.04.2019 r.), <https://www.ema.europa.eu/en> (dostęp: 01.04.2019 r.)

Zgodnie z art. 47d ust 1 i 47e ust 1 pkt 10 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych lub brak jest możliwości ich zastosowania. Ze względu na powyższe w ramach niniejszej analizy jako komparator dla kwasu kargluminowego w ocenianym wskazaniu przyjęto brak aktywnego leczenia. W rzeczywistości pacjenci będą przyjmować najlepsze leczenie wspomagające (BSC; ang. *best supportive care*) obejmujące terapie, które stosuje się również u pacjentów leczonych kwasem kargluminowym.

Wybór BSC jako technologii alternatywnej do ocenianej potwierdzili też ankietowani eksperci kliniczni (tabela poniżej).

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci	Prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu	„Dieta z ograniczeniem białka, benzoesan sodu, arginina. W stanie ostrym hemodializa, żywienie pozajelitowe. W razie znacznej dekompensacji – przeszczepienie wątroby.”	„(...) farmakoterapia benzoesanem sodu. Niestety skuteczność leczenia często nie jest wystarczająca i pomimo leczenia pacjenci mogą prezentować skrajne formy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Jedynym skutecznym leczeniem przyczynowym w NAGSD jest farmakoterapia kwasem kargluminowym. Zgodnie z zaleceniami (...) powinien być to lek pierwszego wyboru w tej jednostce chorobowej.”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Benzoesan sodu i dieta.”	„Skuteczność stosowanych w Polsce leków obniżających stężenie amoniaku we krwi – benzoesanu sodu i fenylomaślanu sodu jest podobna. Poprawiają one wyrównanie metaboliczne w zaburzeniach cyklu mocznikowego, ale nie zawsze stosując je udaje się uzyskać u pacjentów prawidłowe, stabilne stężenia amoniaku. Powyższe leki wiążą się również z ryzykiem działań niepożądanych – wystąpieniem trudności w karmieniu, zaburzeń

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci	Prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
		jonowych, upośledzenia aktywności przemian mitochondrialnych, obniżenia stężenia albumin i niektórych aminokwasów, zwiększając ryzyko nasilonego katabolizmu.”
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu	„Brak polskich wytycznych.”	„Z uwagi na ultrazadki charakter choroby nie ma polskich wytycznych postępowania klinicznego w deficycie [NAGS]. (...) zalecana w tej jednostce chorobowej jest suplementacja kwasem kargluminowym. (...) kwas kargluminowy powinien być lekiem pierwszego wyboru w NAGSD.”

10. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 14. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Opinia ws. zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL ocenianej technologii lekowej
<p>Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci</p>	<p>„Lek skuteczny. RDTL ma określone ramy czasowe, stąd przy konieczności stałego leczenia – lepszym rozwiązaniem jest program lekowy.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Maria Giżewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej</p>	<p>„Niedobór [NAGS] jest dziedziczna autosomalnie recesywnie wrodzoną wadą metabolizmu, prowadząca do niedoboru [NAG]. Związek ten aktywuje [CPS1], która jest pierwszym enzymem cyklu mocznikowego, niezbędnym do jego prawidłowego funkcjonowania. Obniżona aktywność CPS1 prowadzi do zagrażającej zdrowiu i życiu chorego hiperamonemii. Kwas kargluminowy jest strukturalnym analogiem N-acetyloglutaminianu. Powyższy lek już w 2003 r. decyzją EMA został zarejestrowany do leczenia hiperamonemii w przebiegu niedoboru [NAGS]. Na podstawie wielu publikacji naukowych udowodniono jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w tej jednostce chorobowej. W mojej opinii w pełni uzasadnione jest umożliwienie pacjentom z [NAGSD] leczenia przyczynowego kwasem kargluminowym. Uważam, że występują wskazania do zastosowania preparatu Carbaglu w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznej w tej jednostce chorobowej.”</p>

11. Piśmiennictwo

Al Kaabi 2016	Al Kaabi EH et al.: N-acetylglutamate synthase deficiency: Novel mutation associated with neonatal presentation and literature review of molecular and phenotypic spectra, <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i> 8 (2016) 94–98
AOTMiT-OT-4350-28/2015	Analiza Weryfikacyjna AGENCJI nr AOTMiT-OT-4350-28/2015 dot. wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków: Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 5 tabletek, kod EAN: 5909990213900; Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 60 tabletek, kod EAN: 5909990213894 we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej.
Cavichi 2018	Cavichi C et al.: Late-Onset N-Acetylglutamate Synthase Deficiency: Report of a Paradigmatic Adult Case Presenting with Headaches and Review of the Literature, <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2018, 19, 345; doi:10.3390/jms19020345
ChPL Carbaglu	Charakterystyka produktu leczniczego Carbaglu (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: b.d.)
EIMD 2014	Rekomendacje kliniczne European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases, Urea cycle disorders: Quick reference guide, 2014
EPAR Carbaglu	Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Carbaglu
Häberle 2011	Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. <i>Eur J Pediatr.</i> 2011 Jan; 170 (1): 21-34
Haberle 2012	Haberle J, Boddaert N, Burlina a et. al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2012, 7:32
Kim 2015	Kim JH et al.: Short-term efficacy of N-carbamylglutamate in a patient with N-acetylglutamate synthase deficiency, <i>Journal of Human Genetics</i> (2015), 1–3
Reigstad 2017	Reigstad H et al.: Normal Neurological Development During Infancy Despite Massive Hyperammonemia in Early Treated NAGS Deficiency, <i>JIMD Reports</i> DOI 10.1007/8904_2017_13
RP 95/2015	Rekomendacja nr 95/2015 z dnia 21 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 5 tabletek; Carbaglu, kwas kargluminowy, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 200 mg, 60 tabletek we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej.
SRP 151/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 151/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Carbaglu (kwas kargluminowy), kod EAN 5909990213894, we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N - acetyloglutaminianowej
SRP 152/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2015 z dnia 14 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Carbaglu (kwas kargluminowy), kod EAN 5909990213900, we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N - acetyloglutaminianowej
Van de Logt 2016	van de Logt A-E et al.: Hyperammonemia due to Adult-Onset N-Acetylglutamate Synthase Deficiency, <i>JIMD Reports</i> DOI 10.1007/8904_2016_565
Williams 2018	Williams M et al.: N-Acetylglutamate Synthase Deficiency Due to a Recurrent Sequence Variant in the N-acetylglutamate Synthase Enhancer Region, <i>SCIENTIFIC REPORTS</i> (2018) 8:15436 DOI:10.1038/s41598-018-33457-0
Strony www	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1 (dostęp: 01.04.2019 r.),	
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pheburane-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 01.04.2019 r.)	
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ammonaps-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 01.04.2019 r.),	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1 (dostęp: 01.04.2019 r.),	
https://www.verkkosivuaapteekki.fi/pages/JamsanApteekki.sf/en_GB/?ObjectPath=/Shops/JamsanApteekki/Products/044691 (dostęp: 01.04.2019 r.)	
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ucedane-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 01.04.2019 r.)	
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu300007 (dostęp: 29.03.2019 r.)	
https://sf.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ (dostęp: 01.04.2019 r.),	
https://www.ema.europa.eu/en (dostęp: 01.04.2019 r.)	
https://www.nbp.pl/Kursy/KursyC.html (dostęp: 01.04.2019 r.)	

12. Załączniki

12.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 26.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#22	Search (((((((Hyperammonemia) OR "Hyperammonemia"[Mesh]) OR N-Acetylglutamate Synthase Deficiency) OR NAGS Deficiency) OR N\$acetyl glutamate synthetase deficiency) OR "N-acetyl glutamate synthetase deficiency" [Supplementary Concept])) AND (((("carglumic acid" [Supplementary Concept]) OR carglumic acid) OR carbaglu) OR carbamyl glutamate) OR N\$acetylglutamate) OR carbamylglutamate) Filters: English; Polish	142
#21	Search (((((((Hyperammonemia) OR "Hyperammonemia"[Mesh]) OR N-Acetylglutamate Synthase Deficiency) OR NAGS Deficiency) OR N\$acetyl glutamate synthetase deficiency) OR "N-acetyl glutamate synthetase deficiency" [Supplementary Concept])) AND (((("carglumic acid" [Supplementary Concept]) OR carglumic acid) OR carbaglu) OR carbamyl glutamate) OR N\$acetylglutamate) OR carbamylglutamate) Filters: English	142
#20	Search (((((((Hyperammonemia) OR "Hyperammonemia"[Mesh]) OR N-Acetylglutamate Synthase Deficiency) OR NAGS Deficiency) OR N\$acetyl glutamate synthetase deficiency) OR "N-acetyl glutamate synthetase deficiency" [Supplementary Concept])) AND (((("carglumic acid" [Supplementary Concept]) OR carglumic acid) OR carbaglu) OR carbamyl glutamate) OR N\$acetylglutamate) OR carbamylglutamate)	149
#19	Search (((((((Hyperammonemia) OR "Hyperammonemia"[Mesh]) OR N-Acetylglutamate Synthase Deficiency) OR NAGS Deficiency) OR N\$acetyl glutamate synthetase deficiency) OR "N-acetyl glutamate synthetase deficiency" [Supplementary Concept])	4007
#18	Search Hyperammonemia	3988
#17	Search "Hyperammonemia"[Mesh]	1404
#14	Search N-Acetylglutamate Synthase Deficiency	38
#13	Search NAGS Deficiency	49
#12	Search N\$acetyl glutamate synthetase deficiency	14
#11	Search "N-acetyl glutamate synthetase deficiency" [Supplementary Concept]	11
#9	Search (((("carglumic acid" [Supplementary Concept]) OR carglumic acid) OR carbaglu) OR carbamyl glutamate) OR N\$acetylglutamate) OR carbamylglutamate	710
#8	Search carbamylglutamate	111
#7	Search N\$acetylglutamate	483
#6	Search carbamyl glutamate	194
#4	Search carbaglu	38
#3	Search carglumic acid	33
#2	Search "carglumic acid" [Supplementary Concept]	13

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 26.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp carglumic acid/	243
2	(carglumic acid or carbaglu or ucedane).ab,kw,ti.	86

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	1 or 2	251
4	hyperammonemia/	5404
5	hyperammonemia.ab,kw,ti.	3891
6	NAGS deficiency/	66
7	(nags deficiency or n acetylglutamate synthase deficiency or n acetylglutamate synthetase deficiency).ab,kw,ti.	101
8	4 or 5 or 6 or 7	6250
9	3 and 8	154
10	limit 9 to ((article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	86
11	remove duplicates from 10	85

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 26.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	carglumic acid	4
#2	carbaglu	2
#3	carbamil glutamate	2
#4	Nacetylglutamate	2
#5	carbamilglutamate	4
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	8